

SLPW

CERTIFICATE OF MAILING PURSUANT TO 37 C.F.R. §1.8

I hereby certify that this certified copy of the Taiwan priority application, pursuant to 37 C.F.R. §1.8, is being deposited with the United States Postal Service as registered mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450, on:

Date: Sep. 30, 2004

By: Mary Sims  
Signature of person depositing mail

IN THE UNITED STATES PATENT AND  
TRADEMARK OFFICE

PATENT

Applicants: WANG, Hsiang, et al.

Docket No.: 39524.9800

Serial No.: 10/811,757

Filed: March 29, 2004

Art Unit: 1614

Confirmation No.: 2850

TITLE: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR  
PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF  
OSTEOPOROSIS, AND METHOD TO  
PREPARE THE SAME

Art Unit: 1614

**TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY APPLICATION  
PURSUANT TO 35 U.S.C. 119 (b)**

Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Dear Commissioner:

Applicants respectfully transmit herewith a certified copy of Taiwan Patent Application No. 093105332 filed March 1, 2004, pursuant to 35 U.S.C. 119 (b).

This certified copy of the priority application is being filed prior to payment of the issue fee and, therefore, a petition requesting entry and the fee set forth in 37 C.F.R. §1.17(i) is not required.

Respectfully submitted,

DATED: SEPTEMBER 29, 2004

By: Cynthia L. Pillote  
Cynthia L. Pillote  
Reg. No. 42,999

SNELL & WILMER, L.L.P.  
One Arizona Center  
400 East Van Buren Street  
Phoenix, Arizona 85004-2202  
TEL 602-382-6296  
FAX 602-382-6070



## TRANSLATION OF CERTIFIED DOCUMENT

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF THE APPLICATION AS ORIGINALLY FILED WHICH IS IDENTIFIED HEREUNDER.

APPLICATION DATE: **March 1, 2004**

APPLICATION NUMBER: **93105332**

(TITLE: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS, AND METHOD TO PREPARE THE SAME**)

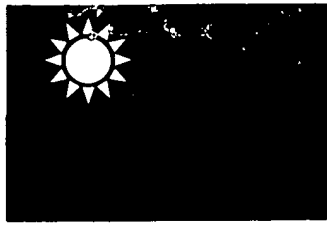
APPLICANT: **NuLiv Biomedicine Inc.**

DIRECTOR GENERAL

蔡練生

ISSUE DATE: **July 14, 2004**

SERIAL NUMBER: **09320678940**



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，  
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this  
office of the application as originally filed which is identified hereunder

申請日：西元 2004 年 03 月 01 日  
Application Date

申請案號：093105332  
Application No.

申請人：維京中華（上海）生物醫藥科技有限公司  
Applicant(s)

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

局長  
Director General

蔡練生

發文日期：西元 2004 年 7 月 24 日  
Issue Date

發文字號：093206789  
Serial No.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 93105332

※ 申請日期：93年3月1日

※IPC 分類：

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

用於預防或治療骨質疏鬆症之醫藥組合物與製備方法

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF OSTEOPOROSIS, AND METHOD TO PREPARE THE SAME

## 貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

維京仲華(上海)生物醫藥科技有限公司

NULIV BIOMEDICINE INC.

代表人：(中文/英文) 王強/WANG, HSIANG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

中國上海市浦東新區張江高科技園區碧波路518號A111室

SUITE A111, NO. 518 BIBO ROAD, ZHANG JIANG HI-TECH PARK, NEW DISTRICT,  
SHANGHAI, CHINA 201203

國籍：(中文/英文) 中華民國/TW

## 參、發明人：(共2人)

姓名：(中文/英文) ID：

1. 王強/WANG, HSIANG/ID：A102836447

2. 毛玉麟/MAO, YU-LIN/ID：F101988965

住居所地址：(中文/英文)

1. 台北市110基隆路一段333號28樓2812室

2. 台北市110基隆路一段333號28樓2812室

國籍：(中文/英文)

1. 中華民國/TW

2. 中華民國/TW

## 肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1. 2003/03/28 92107128
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於骨質疏鬆症之醫藥組合物與其製備方法。此醫藥組合物包含菟絲子，或是蛇床子及菟絲子，經純化後含香豆素類和黃酮類高含量有效成分的醫藥組合物。利用菟絲子搭配蛇床子所獲得之複方醫藥組合物，可明顯提高骨礦密度及增加骨灰中的鈣、磷含量。此外，亦降低了蛇床子的口服毒性。菟絲子單方的醫藥組合物亦有明顯效果。另外，前述之醫藥組合物也可以與含鈣物質及/或維他命 D3 共同使用，以加強功效。

## 陸、英文發明摘要：

A pharmaceutical composition for prophylaxis or treatment of osteoporosis is provided. The composition is extracted from a mixture including Semen cuscutae, or Fructus cnidii and Semen cuscutae, then purified to obtain large amount of active ingredients, such as coumarins and flavanoids. The pharmaceutical composition of sole Semen cuscutae is also effective. The aforesaid pharmaceutical and formulational composition can also be used with calcium and/or vitamin D3.

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

無



## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於預防及治療骨質疏鬆症的醫藥組合物及製備方法，尤其是與老年人及/或更年期婦女有關的骨質疏鬆症。

### 【先前技術】

骨質疏鬆症是一種骨組織量減少、骨組織顯微結構改變，骨負載能力減少，骨折危險性增加的全身性疾病。骨質疏鬆症多發生於老年人和停經後的婦女。初期表現為全身疼痛或腰腿痛，後期隨著骨質疏鬆症加劇，引起脊柱畸形，在輕微外力作用下便會發生骨折，或因胸廓畸形使肺活量減少，影響心肺功能。

隨著生活水準的提高和人口老齡化社會的到來，骨質疏鬆症的防治已成為一個迫切問題。因此，對於從中藥開發出用於預防和治療骨質疏鬆症的一種安全、有效、使用方便的現代中成藥劑型，以達提高老年人及停經後婦人的生活品質，便具有一定的需求性。

依先前技術而言，用於治療骨質疏鬆症的藥物主要有三類。第一類是抑制骨吸收，主要有雌激素、降鈣素、雙磷酸鹽、異丙氧黃酮、鈣劑；第二類是促進骨形成的藥物，主要有活性維生素 D、氟化物、合成類固醇、甲旁素(PTH)；此兩者的功效都是終止骨量的進一步丟失，並使骨量有一定程度的增加。不過，上述兩類都因為副作用較多，或長期使用會引起併發症，或價格昂貴，或療效不確切等缺點，均非治療骨質疏鬆症的理想藥物。

用於治療骨質疏鬆症藥物的第三類是以中藥理論。根據中醫腎虛理論，認為骨質疏鬆症與中醫腎虛的關係非常密切。腎虛骨痛為其主要症狀，表現有腰背疼痛，脛膝酸軟等，這些症狀也恰是骨質疏鬆症的主要

症狀。中藥防治骨質疏鬆症的機制可能是通過對機體的全身性、多環節、多通路的調節作用來實現的。

現代醫學也發現，雌激素水平的高低與腎陰陽平衡有一定關係。通過補腎療法可以糾正免疫系統功能低下，恢復下丘腦---垂體---目標器官(target organ)的功能活動，促進骨鈣的沈積，同時具有抑制骨吸收和加快骨形成的作用，不但可以延緩骨量丟失，甚至可以增加骨量。

在先前技術中，蛇床子(Fructus cnidii)為傘形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss.的乾燥成熟果實，屬果實中藥材，所含有效化學成分係為香豆素類中的蛇床子素(osthole)和歐前胡內酯(imperatorin)。而蛇床子在中醫藥理學上有補腎壯陽的作用，另外也可預防停經後婦人的骨質疏鬆症，實驗證明蛇床子及其總香豆素對去卵巢大鼠的骨質疏鬆和類固醇性大鼠的骨質疏鬆有明顯預防作用；其主要活性成分蛇床子素可通過抑制骨吸收和骨形成，阻止去卵巢後的骨質轉換，防止骨質流失，保持骨量的正常水平。

近年來以含有蛇床子的複方製劑用於臨床的報告很多，但主要是在婦科病及皮膚病等方面的應用。另外，以下為一些已知含有菟絲子，而與骨質有關之醫藥製劑。

中國大陸專利申請案案號 95109546.3，揭示一種用於治療骨質增生之藥物，其由當歸、川芎、白芍、熟地、杜仲、川斷、五加皮、骨碎補、桂枝、三七、黃耆、破故紙、菟絲子、黨參、木瓜、寄奴、自然銅、山楂、土元、豹骨或狗骨、麝香加工成粉狀組合而成。

中國大陸專利申請案案號 96116013.6，揭示一種用於治療骨質增生之藥物，含有生地黃、地骨皮、菟絲子、石菖蒲、遠志、懷牛膝、秦艽、雞血藤、香附、生甘草、山藥、苡米等中藥組成。

中國大陸專利申請案案號 96120912.7，揭示一種用於骨質增生之藥物，含有熟地、補骨脂、淫羊藿、菟絲子、五加參、肉蓯蓉、雄蚕蛾、

鹽杜仲、金毛狗脊、五味子、雞血藤、淮牛膝、紅花、狗骨粉、全虫、當歸、白芍、甘草、人參、大棗、茯苓、鎖陽、三七，散劑由重量份相等的甲珠、乳香、沒藥共研成極細的粉末制成。

中國大陸專利申請案案號 98120495.3，揭示一種用於治療骨質增生的中藥組合物，含有黃耆、生地、黨參、丹參、菟絲子、女貞子、當歸、三棱、赤芍、桑枝、威靈仙、雞血藤、淫羊藿、羌活、川斷、葛根、牛膝、杜仲、乳香、沒藥、附子、肉桂、防風、甘草、海風藤、元參、熟地、茵陳、大棗、山甲。

中國大陸專利申請案案號 97112860.X，揭示一種用於預防治療骨質疏鬆之保健製劑，由骨粉、熟地黃、山藥、山茱萸、枸杞、菟絲子、當歸、澤瀉、茯苓、陳皮、黨參、黃耆、枳殼、川棟子、木香等組成。

中國大陸專利申請案案號 00124955.X，揭示一種治療骰骨頭坏死的中藥制劑，由藥劑 1：紅花、阿膠、熟地、桃仁、乳香、甲珠、山甲、三七、細辛、馬前子、當歸、菟絲子、丹參、牛夕、白芍、黃耆、續斷、地風、木瓜、地龍、全虫、僵虫、青風藤、蜈蚣、麝香，藥劑 2：豬下車、土虫和外用藥：木炭、黃柏、半夏、方海、烏雞頭、烏雞爪、腿、白糖組成。

中國大陸專利申請案案號 02120834.4，揭示一種治療骨科疾病的口服中成藥，由龜板、骨碎補、鹿茸、熟地、三七、杜仲、枸杞子、菟絲子、土虫、沒藥、沉香、續斷、血竭、紅參、山萸肉組方配伍制成。

中國大陸專利申請案案號 02119186.7，揭示一種用於預防及治療骨折與骨質疏鬆症的藥物，其以萵苣子、沉香、稻米、乳香、白朮及菟絲子為原料。

蛇床子的總香豆素小鼠口服急性半致死劑量 LD50 為  $2.44 \pm 0.05\text{g/kg}$  (見中華本草第五冊，931 頁，大陸國家中醫藥管理局出版，1999 年 5 月)，因為毒性可能危害生命，因此蛇床子用於治療時，必須作精密的劑量控制。

而且，先前技術中由於中醫對骨質疏鬆症的辨證施治的分型較多，湯劑較多使其服用不方便，成藥的組成成分非常複雜，品質不易控制，並且其劑型也很落後等缺點，使其應用受到了一定的限制。

有鑑於先前技術中存有副作用多、併發症的引發、價格昂貴、或劑型不方便等缺點，如果有一個毒副作用小、療效確切及服用方便、可以長期服用的產品，那麼該產品在現有骨質疏鬆症藥物市場中就能佔有一席之地，而產生巨大的經濟效益。

### 【發明內容】

本發明的一目的是要提供一種用於預防或治療骨質疏鬆症的複方醫藥組合物及其製造方法，此醫藥組合物含有中草藥材料，即菟絲子搭配蛇床子之混合的萃取物的複方組合物，並添加為本領域中具有通常知識者所熟知之添加劑，如一或多種以上藥理學上可接受的佐劑及/或載體及/或賦型劑等。此中草藥材料可降低蛇床子的毒性，但不致影響蛇床子對於骨質疏鬆症的療效。

本發明的另一目的是提供一種含有菟絲子萃取物的單方醫藥組合物，並添加為本領域中具有通常知識者所熟知之添加劑，以及其製造方法，係具有預防及治療骨質疏鬆的療效。

本發明的又一目的是在於提供一種用於預防或治療骨質疏鬆症的醫藥組合物，除了含有菟絲子，或是蛇床子及菟絲子以外，進一步包含含鈣物質及/或維他命 D3，以增進預防及治療骨質疏鬆症的療效。

本發明的再一目的是在於提供一種用於骨質疏鬆症的醫藥組合物之製備方法，包含以下之步驟：

(a) 提供一材料，此材料含有菟絲子，或菟絲子與蛇床子；

(b) 將此材料加入一足量之萃取溶劑中製成一萃取混合物後，再將此萃取混合物加熱；

(c) 冷卻過濾此萃取混合物；

(d) 乾燥、粉碎此萃取混合物後取得一萃取物；

(e) 將此萃取物溶於一適量之溶劑中後，倒入預處理好的一大孔樹脂柱內；

(f) 於該大孔樹脂柱內加入水與乙醇不同比例之溶液以進行沖提，而獲得用於骨質疏鬆症之此醫藥組合物。

或，此醫藥組合物之製備方法，包含以下之步驟：

(a) 將第一定量之蛇床子材料與第二定量之菟絲子材料混合；

(b) 加入 20% - 80% 的乙醇加熱；

(c) 冷卻過濾；

(d) 乾燥、粉碎後取得一萃取物；

(e) 將此萃取物溶於適量之溶劑中後，倒入預處理好的大孔樹脂柱內；

(f) 依次於大孔樹脂柱內加入水與乙醇不同比例溶液進行沖提，以獲得用於骨質疏鬆症之醫藥組合物。

本發明的醫藥組合物係由蛇床子、菟絲子等二味中藥組成的混合物，經由萃取純化後，而產生含高量有效成分(即香豆素類和黃酮類)的醫藥組合物，其中所含的有效成分香豆素類和黃酮類已被世界公認是植物中具激素作用，而成爲當今骨質疏鬆藥研究的熱點之一。本發明所使用的菟絲子單一成分萃取物，同樣具有香豆素類和黃酮類等植物激素成分。

本發明的菟絲子搭配蛇床子之醫藥組合物，係具有明顯提高骨礦密度(Bone Mineral Density, BMD)，及明顯增加骨灰中的鈣、磷含量的功效。另外，比起單獨使用有效成分蛇床子，本發明醫藥組合物的口服毒性無安全顧慮。

在本發明另一方面發現，菟絲子單一植物萃取物對於骨質疏鬆症的治療亦有相同功效。且菟絲子單一成分萃取物並無任何毒性安全之顧慮。本發明中，蛇床子搭配菟絲子萃取物、單獨菟絲子萃取物，蛇床子搭配菟絲子萃取物以及單獨菟絲子萃取物再加上含鈣物質及維生素D3，更具有提高骨礦密度及骨灰中鈣、磷含量的功效。

### 【實施方式】

依本發明的一實施例，此醫藥組合物係包含蛇床子和菟絲子兩味中藥，其中蛇床子和菟絲子的原藥材資源非常豐富，價格較便宜，有效成分含量較高，品質容易控制。

從發明人的研究中，菟絲子 (*Semen cuscutae*) 為旋花科植物菟絲子 *Cuscuta chinensis* Lam. 乾燥成熟的種子，屬果實中藥材，所含有效化學成分係為黃酮類中的槲皮素 (quercetin) 和山奈酚 (Kaempferol)。而菟絲子在藥理學上有滋補肝腎的作用，治療黃體功能不足和調理女性生殖內分泌紊亂。所以，本發明使用菟絲子來搭配蛇床子，係考慮到中醫藥理上，骨質疏鬆症是與腎虛有關，菟絲子含的黃酮類有雌激素功能，有補腎的功效，除了可增進蛇床子的療效之外，本身對於骨質疏鬆症也同樣有療效。

#### 實施例一

取蛇床子材料 250g，較佳為粉末形式，菟絲子材料 150g，較佳為粉末形式，於 5L 的容器內，並加入混合物質 4-10 倍體積的 20% -80% 乙醇 (或其他極性溶劑)，較佳為 2800ml 的 50% 乙醇作為萃取溶劑，在 50~70°C 下加熱 3~10 小時，之後即冷卻過濾。接著，把濾液減壓濃縮至呈糊狀，再加入 5% ~80% 的賦型劑 (如含鈣物質與維他命 D3 等) 後 (也可使用噴霧乾燥或冷凍乾燥)，乾燥粉碎即得粉末狀萃取物。

在本發明之進一步實施例中，基於上述實施例所得之粉末狀萃取物溶於適量含乙醇之溶劑中，倒入預處理好的 D101 大孔樹脂柱(聚苯乙烯非極性管柱)的頂端，依次用水(10 L)、10% 乙醇(10L)、和 50% 乙醇(10L)和 80% 乙醇(10L)沖提，水沖提物棄去，從醇沖提物中，經過減壓濃縮後，得到含有效成分的產物 24g。

接下來，把此產物以高壓液相色譜儀，以甲醇及水做為移動相以及以 UV(紫外光譜儀)進行分析。結果本發明醫藥組合物有效成分總香豆素及總黃酮素含量達 50% 以上。

## 實施例二

取菟絲子材料 400g，較佳為粉末形式，於 5L 的容器內，並加入材料 4-10 倍體積的 20% -80% 乙醇(或其他極性溶劑)，較佳為 2800ml 的 50% 乙醇作為萃取溶劑，在 50~70℃ 下加熱 3~10 小時，之後即冷卻過濾。接著，把濾液減壓濃縮至呈糊狀，再加入 5% ~80% 的賦型劑(如碳酸鈣與維他命 D3 等)後(也可使用噴霧乾燥或冷凍乾燥)，乾燥粉碎即得粉末狀萃取物。

在實施例二中，菟絲子萃取物可以進一步加以純化。以上述所得的粉末狀萃取物溶於適量含乙醇之溶劑中，倒入預處理好的 D101 大孔樹脂柱(聚苯乙烯非極性管柱)的頂端，依次用水(10L)、10%乙醇(10L)、和 50%乙醇(10L)和 80%乙醇(10L)沖提，將水沖提物棄去，從醇沖提物中，經減壓濃縮後得到有效成分 20g。

在本發明醫藥組合物的製備方法中，所使用之溶劑或是極性溶劑可為單一之溶劑或極性溶劑，或是二種以上單一溶劑或極性溶劑的混合。適合之溶劑或極性溶劑，例如但不限於，水、醇及/或酮。液體的用量，則為本領域中具有通常知識者實施本發明時，視情況斟酌之。大孔樹脂係為一種除掉雜質、濃縮有效成分的一種純化精製方法，而為本領域中

具有通常知識者所知悉。在其內進行洗脫，吸附其中的有效成分，再經洗脫回收，而分離出有效成分。

進一步地，適當的動物實驗後顯示本發明的含有蛇床子及菟絲子，或菟絲子單獨萃取物之醫藥組合物，以及各別再加上含鈣物質後能明顯地提高鼠腰椎骨的骨礦密度，以及明顯增加股骨骨灰中的鈣、磷含量。

在含有蛇床子及菟絲子的醫藥組合物中，蛇床子較佳的比例約為 20 至 80 重量%，更佳約為 30 至 70 重量%；而菟絲子的較佳比例約為 20 至 80 重量%，更佳約為 30 至 70 重量%。菟絲子單方使用也有功效。在本發明的醫藥組合物中，也可另外添加為本領域中具有通常知識者所熟知之添加劑，如佐劑及/或賦形劑及/或載體及/或穩定劑等。可用之添加劑如澱粉、糊精、葡萄糖 (glucose) 及/或碳酸鎂等。

本醫藥組合物，不論是單方或是複方及單方、複方加上含鈣物質，都可以製成習知的投藥劑型，例如膏、丹、丸、散、錠劑、膠囊、經皮吸收貼劑、長效型緩釋劑、鼻吸劑、噴劑、液劑、注射粉劑、注射液劑、即溶劑、顆粒劑、飲料等醫藥及食品業界常用劑型及投藥方式。

添加一或多種含鈣物質，例如磷酸鈣類：像是磷酸二氫鈣 (calcium phosphate, monobasic)、磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic)、無水磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic (anhydrous))、磷酸鈣 (calcium phosphate, tribasic)，與乳酸鈣、葡萄糖酸乳酸鈣 (calcium gluconolactate)、抗壞血酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣、或本多酸鈣 (calcium pantothenate)，及/或維他命 D3，可增強本發明醫藥組合物之治療效果，其添加比例為全組合物之 5 至 80%。上述之含鈣物質，亦可作為佐劑及/或載體及/或賦形劑及/或穩定劑之等添加劑。



最重要的是，本發明的醫藥組合物經過動物模型的安全性測試，包括體內 (in vivo) 的毒性測試，發現並無口服急性半致死劑量 LD50，因口服劑量達到 20,000mg/kg 時，尚未達到它的最大值，也未有任何受試動物死亡。將動物處死，屍檢心、肝、脾、肺、腎、胃腸道等重要臟器，肉眼未見明顯異常變化。這顯示比起單獨使用有效成分蛇床子，本發明醫藥組合物的口服毒性無安全的顧慮。

爲了測量本發明醫藥組合物在鼠體內 (strain Sprague-Dawley) 對於骨質疏鬆症狀的功效，我們採用兩種動物實驗模型說明本發明藥物對於一般的骨質疏鬆症與雌激素缺乏導致的骨質疏鬆症的療效。

在一般骨質疏鬆症的驗證中，我們採用維甲酸 (Retinoic Acid, RA) 誘導骨質疏鬆的動物模型，對於雌激素缺乏導致的骨質疏鬆症，我們採用去卵巢骨質疏鬆的動物模型。

#### 維甲酸誘導骨質疏鬆症之比較實施例說明

爲了研究本發明醫藥組合物對維甲酸誘導骨質疏鬆大鼠在骨形態計量學方面的影響，並爲本發明醫藥組合物所請求之功效提供實例說明。

#### [藥材及試劑]

本發明醫藥組合物由維京仲華（上海）生物科技有限公司提供，其批號爲：20020934

維甲酸 (Retinoic Acid, RA)：批號 01006，上海第六制藥廠

骨疏康：東港市康辰制藥有限公司 (含淫羊藿、熟地黃、黃芪、丹參等藥材)，批號 000402

含鈣物質：碳酸鈣+適量維生素 D3

溶劑：0.5% 羧甲基纖維素鈉 (0.5% CMC-Na)

配製方法：精密稱取受試藥適量，用 0.5% 羧甲基纖維素鈉配製成

所需濃度，按 1ml/100g 大鼠的容量給藥。

[主要儀器]

SX-40 掃描電鏡，H66005；Ion COATER, IB 3, EikoCMIAS-98A 型圖像分析儀，北京航空航太大學；BS110S 型電子天平，德國 sartorius。

[實驗動物]

來源、種屬、品系、合格證：Sprague-Dawley 清潔級大鼠，購自上海西普爾-必凱實驗動物有限公司。

年齡：3 月齡。

性別：雄性。

各組動物數：8 只。

[實驗步驟及方法]

分組及給藥

取健康 3 月齡雄性大鼠 72 只，隨機分為 9 組，每組 8 只。實驗開始後 15 天內每天上午陰性對照組灌胃給予 0.5% CMC-Na 溶液，其餘各組給予 70mg/kg 維甲酸。各組大鼠自實驗始日下午連續 5 週依次經口給予以下藥物。

陰性對照組：0.5% CMC-Na 溶液 10ml/kg

病理模型組：0.5% CMC-Na 溶液 10ml/kg

陽性對照組：骨疏康：3g/kg

(實驗組) 本發明醫藥組合物

菟絲子搭配蛇床子 (簡稱為實驗組複方)

菟絲子單方萃取物 (簡稱為菟絲子單方)

實驗組複方低劑量：100mg/kg (簡稱為複方低)

實驗組複方中劑量：200mg/kg (簡稱為複方中)

實驗組複方高劑量：400mg/kg (簡稱為複方高)

複方低+含鈣物質 100mg/kg：共 200mg/kg

菟絲子單方：200mg/kg

菟絲子單方+含鈣物質，比例為 70/30：共 200mg/kg

連續五週後，測定每一隻老鼠腰椎骨和股骨中的骨礦密度及鈣、磷含量。

骨礦密度的分析結果如表一。經過連續五週後，病理模型組與陰性對照組(正常組)比較，發現病理模型組大鼠的腰椎與股骨骨礦密度明顯降低，顯示造模成功。在治療效果方面，本發明含有蛇床子及菟絲子之複方醫藥組合物 100mg/kg、200mg/kg、400mg/kg 劑量組及菟絲子單方 200mg/kg，複方低+含鈣物質 200mg/kg、菟絲子單方+含鈣物質 200mg/kg 在連續給藥五週後，與病理模型組比較，均明顯發現可提高腰椎骨的骨礦密度；另外對於提高股骨骨礦密度方面，本發明複方醫藥組合物及菟絲子單方分別加上含鈣物質後也具明顯功效。

表一：本發明醫藥組合物及菟絲子單方對維甲酸誘導骨質疏鬆大鼠的腰椎骨和股骨礦密度的影響 (n=6,  $\bar{x} \pm SD$ )

治療方式	劑量	腰椎(g/cm <sup>2</sup> )	股骨(g/cm <sup>2</sup> )
陰性對照組 (健康骨質/注射 0.5%CMC-Na 溶液)	10 ml/kg	0.315±0.050*	0.459±0.070*
病理模型 (注射 0.5% CMC-Na 溶液)	10 ml/kg	0.258±0.018	0.376±0.027
複方低	100 mg/kg	0.274±0.029	0.408±0.015*
複方中	200 mg/kg	0.293±0.025*	0.408±0.024
複方高	400 mg/kg	0.280±0.006*	0.405±0.012*
複方低+含鈣物質	200 mg/kg	0.290±0.015*	0.408±0.020
菟絲子單方	200 mg/kg	0.282±0.017*	0.409±0.018
菟絲子單方+含鈣物質	200 mg/kg	0.284±0.028*	0.410±0.025
陽性對照組 (骨疏康)	3000mg/kg	0.285±0.031	0.429±0.034

\* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, 與模型組相比較

另外，骨礦含量的分析結果如表二。經過連續五週後，病理模型組與陰性對照組(正常組)比較，發現骨灰重係數(灰重/乾重)有降低趨勢。

不過，骨灰中的鈣、磷含量均明顯降低。在治療功效方面，本發明複方醫藥組合物 100mg/kg、200mg/kg、400mg/kg 劑量組及菟絲子單方萃取物 200mg/kg，複方低+含鈣物質 200mg/kg、菟絲子單方+含鈣物質 200mg/kg、在連續給藥 5 週後，發現 200mg/kg、400mg/kg、複方低+含鈣物質 200mg/kg 劑量組明顯提高股骨骨灰中的鈣、磷含量。

表二：本發明醫藥組合物對維甲酸誘導骨質疏鬆大鼠的股骨灰重係數及骨礦含量的影響

治療方式	劑量	灰重係數 (g/g)	鈣含量 (g/g)	磷含量 (g/g)
陰性對照組 (正常組/注射 0.5 %CMC-Na 溶液)	10 ml/kg	0.588± 0.068	0.142± 0.011*	0.125± 0.013*
病理模型 (注射 0.5% CMC-Na 溶液)	10 ml/kg	0.568± 0.020	0.129± 0.008	0.112± 0.005
複方低	100 mg/kg	0.576± 0.020	0.129± 0.031	0.116± 0.026
複方中	200 mg/kg	0.576± 0.014	0.150± 0.010*	0.133± 0.008***
複方高	400 mg/kg	0.594± 0.059	0.151± 0.013**	0.133± 0.013***
複方低+含鈣物質	200 mg/kg	0.580± 0.025	0.151± 0.018*	0.132± 0.013*
菟絲子單方	200 mg/kg	0.572± 0.038	0.110± 0.031*	0.100± 0.033***
菟絲子單方+含鈣物質	200 mg/kg	0.574± 0.054	0.115± 0.026*	0.110± 0.038**
陽性對照組 (骨疏康)	3000 mg/kg	0.574± 0.015	0.148± 0.010**	0.128± 0.012**

\* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001，與模型組相比較

因此，在維甲酸誘導骨質疏鬆的動物模型骨質疏鬆症的動物模型中，本發明複方醫藥組合物及複方低+含鈣物質，增加骨灰中的鈣、磷含量，以及毒性低的特性。本發明醫藥組合物因此具有骨質疏鬆症的醫療功效。

骨形態計量學指標表明：與對照組相比，模型組大鼠股骨骨小梁面積百分比和骨小梁平均寬度明顯降低，顯示造模成功；本發明複方醫藥組合物高、中及複方低+含鈣物質三個劑量組的骨小梁面積百分比和骨小梁平均寬度較模型組大鼠明顯提高，低劑量的骨小梁面積百分比亦明顯提高；菟絲子單方萃取物及菟絲子單方+含鈣物質的骨小梁面積百分比和骨小梁平均寬度均較模型組大鼠明顯提高。見表三。

表三：本發明醫藥組合物對維甲酸誘導骨質疏鬆大鼠股骨形態計量學指標的影響 (n=6,  $\bar{x} \pm SD$ )

組別	骨小梁拱橋結構	骨表面形態	骨小梁面積百分比%	骨小梁平均寬度(μm)
陰性對照 (同前者)	呈卵圓形/梭形，間隙較小	較平整，較光滑	0.805±0.047***	155.33±19.38***
病理模型 (同前者)	呈狹長卵圓形/狹長梭形，間隙較大	不平整，不光滑	0.665±0.046	46.00±10.35
複方低	呈狹長卵圓形/長梭形/間隙較大	不平整，不光滑	0.785±0.061*	51.67±8.71
複方中	呈卵圓形/長梭形，間隙較小	較平整，較光滑	0.861±0.061**	72.67±9.18*
複方高	呈卵圓形/梭形，間隙較小	較平整，較光滑	0.846±0.022***	89.33±9.44***
複方低+含鈣物質	呈卵圓形/長梭形，間隙較小	較平整，較光滑	0.881±0.084**	75.87±9.25*
菟絲子單方	呈卵圓形/長卵圓形/長梭形，間隙較大	稍平整，稍光滑	0.796±0.055**	61.00±11.01*
菟絲子單方+含鈣物質	呈卵圓形/長卵圓形/長梭形，間隙較大	稍平整，稍光滑	0.806±0.087**	62.05±15.05*
陽性對照	呈卵圓形/梭形，間隙	較平整，較光滑	0.854±0.033**	104.67±9.69***

(同前者)	較小			
-------	----	--	--	--

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , 與模型組相比較

本發明複方醫藥組合物中、高劑量及複方低+含鈣物質劑量組對於維甲酸誘導大鼠的骨質疏鬆模型具有升高骨密度以及改善骨小梁形態的作用。本發明複方醫藥組合物低劑量以及菟絲子單方萃取物及菟絲子單方+含鈣物質對維甲酸誘導大鼠的骨質疏鬆模型也具有一定的療效。

#### 去卵巢骨質疏鬆症之比較實施例說明

爲了研究本發明複方醫藥組合物與菟絲子單方萃取物，及各自加含鈣物質後對去卵巢骨質疏鬆大鼠在骨礦含量、骨礦密度、生物力學指標及骨形態計量學四方面的影響，並爲本發明醫藥組合物所請求之功效提供實例說明。

以去卵巢法建立大鼠骨質疏鬆模型。大鼠是以 20%烏拉坦（胺基甲酸乙酯）1 g/kg 腹腔注射麻醉後，俯位固定，在背部脊柱兩側切口，於無菌條件下摘除雙側卵巢作爲骨質疏鬆症模型大鼠，假手術組雙側切除一小塊脂肪作爲陰性對照。5 日後取存活健康大鼠 72 只，隨機分爲 9 組，每組 8 只，分別經口給予以下藥物：

陰性對照組（假手術）：0.5% CMC-Na 溶液 10ml/kg/d

病理模型組：0.5% CMC-Na 溶液 10ml/kg/d

尼爾雌醇（Nylestriol, 商品名：維尼安，批號：020701，上海華聯制藥有限公司）：1mg/kg（每周給藥 1 次）

受試藥組：本發明醫藥組合物

菟絲子搭配蛇床子（簡稱爲實驗組複方）

菟絲子單方萃取物（簡稱爲菟絲子單方）

實驗組複方低劑量：100mg/kg（簡稱為複方低）

實驗組複方中劑量：200mg/kg（簡稱為複方中）

實驗組複方高劑量：400mg/kg（簡稱為複方高）

複方低+含鈣物質 100mg/kg：共 200mg/kg

菟絲子單方：200mg/kg

菟絲子單方+含鈣物質，比例為 70/30：共 200mg/kg

連續給藥 3 個月。於實驗結束前 2 天在乙醚麻醉條件下，對腰椎和股骨進行雙能 X 線（DEXA）骨密度檢查。迅速剝離兩側股骨，左腿股骨用遊標卡尺測量其長度、長徑和短徑。再將股骨頭端用 4%戊二醛（0.1M，pH 7.3）浸泡固定 24 小時以上，用牙科金剛石鋸（砂輪）將股骨頭矢面鋸開，取其中一塊清洗，10% 次氯酸鈉溶液浸泡 6 小時，超聲清洗 15 分鐘，乙醇梯度脫水，乙醚浸泡，然後在空氣中自然乾燥，IB-3 離子濺射鍍膜，日本明石 SX-40 掃描電鏡觀察，加速電壓 20 千伏，用掃描電鏡拍攝的照片結合 CMIAS-98A 型圖像分析儀進行骨小梁表面百分比測量；右側股骨剝離後於 110℃ 烘箱中乾燥，測量股骨乾重，將乾燥股骨和脛骨炭化後置於 800℃ 馬福爐中灰化 6 小時，測量股骨灰重，然後將骨灰溶於 6N HCl 溶液中，測定骨 Ca、P 含量。

模型組股骨灰重係數（灰重/乾重）明顯降低，骨灰中的鈣、磷含量雖有降低趨勢，但統計學上無顯著性差異。本發明複方醫藥組合物中、高劑量及複方低+含鈣物質劑量組顯著提高股骨灰重係數。見表四。

表四：本發明醫藥組合物對去卵巢大鼠股骨灰重係數及骨礦含量的影響  
(n=8,  $\bar{x} \pm SD$ )

組 別	灰重係數(g/g)	鈣含量 (g/g)	磷含量 (g/g)
陰性對照(正常組)	0.667±0.029**	0.261±0.029	0.133±0.024
病理模型	0.619±0.030	0.243±0.029	0.123±0.007
陽性對照(尼爾雌 醇)	0.649±0.024*	0.254±0.029	0.130±0.014
菟絲子單方	0.627±0.055	0.242±0.019	0.131±0.014
菟絲子單方+含鈣	0.630±0.065	0.245±0.026	0.135±0.028

物質			
複方低	0.647±0.055	0.243±0.030	0.123±0.015
複方中	0.665±0.035*	0.258±0.019	0.126±0.009
複方高	0.659±0.028*	0.255±0.034	0.132±0.013
複方低+含鈣物質	0.666±0.056*	0.259±0.020	0.128±0.018

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , 與模型組相比較

DEXA 測試分析結果表明，模型組大鼠股骨和腰椎骨礦密度明顯降低；本發明複方醫藥組合物高、中、低三個劑量組、複方低+含鈣物質以及菟絲子單方、菟絲子單方+含鈣物質劑量組可明顯提高股骨骨礦密度，中劑量的腰椎骨密度也明顯增加。見表五。

表五：本發明醫藥組合物對去卵巢大鼠股骨和腰椎骨礦密度的影響  
( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

組別	劑量	腰椎 ( $g/cm^2$ )	股骨 ( $g/cm^2$ )
陰性對照(正常組)	10 ml/kg	0.299±0.032*	0.404±0.051**
病理模型	10 ml/kg	0.261±0.015	0.304±0.033
陽性對照組(尼爾雌醇)	1mg/kg/w	0.263±0.015	0.353±0.030*
菟絲子單方	200mg/kg/d	0.284±0.027	0.348±0.023*
菟絲子單方+含鈣物質	200mg/kg/d	0.288±0.037	0.349±0.038*
複方低	100mg/kg/d	0.281±0.033	0.362±0.030*
複方中	200mg/kg/d	0.295±0.031*	0.356±0.041*
複方高	400mg/kg/d	0.266±0.029	0.348±0.015*
複方低+含鈣物質	200mg/kg/d	0.297±0.038*	0.342±0.048*

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , 與模型組相比較

### 生物力學指標

請見表六。三點彎曲試驗結果表明，模型組大鼠最大力下撓度  $\delta_b$  (mm)、最大力  $P_b$  (N) 明顯降低，極限強度  $\sigma_b$  (MPa) 顯著降低，抗彎彈性  $K$  (N/mm) 與抗彎截面係數  $W_x$  (mm<sup>3</sup>) 明顯增大。尼爾雌醇的  $\sigma$



b (MPa) 較模型組顯著增加， $W_x$  (mm<sup>3</sup>) 較模型組顯著降低。本發明複方醫藥組合物高、中、複方低+含鈣物質三個劑量組菟絲子單方及菟絲子+含鈣物質劑量組的  $\sigma_b$  (MPa) 顯著大於模型組。本發明複方醫藥組合物高劑量之  $W_x$  (mm<sup>3</sup>) 顯著降低。抗彎剛度 EI (KN·mm<sup>2</sup>) 與彈性模量 E (GPa) 各組之間均無顯著差異。

表六：本發明醫藥組合物對去卵巢骨質疏鬆大鼠生物力學指標的影響 (n=8,  $\bar{x} \pm SD$ )

組別	$\delta_b$ (mm)	$P_b$ (N)	$\sigma_b$ (MPa)	K (N/mm)	EI(KN·m <sup>2</sup> )
陰性對照(正常組)	0.73±	110±	154.09±	253.03±	39.98±
	0.23	14.3	20.25*	69.38	15.11
病理模型	0.54 ±	105±	131.19±	289.59±	37.93±
	0.23	4.5	12.57	55.35	10.28
陽性對照組(尼爾雌醇)	0.54±	97±	147.79±	248.91±	28.55±
	0.17	9.4*	13.95*	53.04	7.03
菟絲子單方	0.81±	100±	167.83±	219.96±	36.66±
	0.25*	12.7	29.44**	18.59**	3.10
菟絲子單方+含鈣物質	0.79±	103±	165.58±	220.57±	36.89±
	0.21*	15.6	26.56*	28.43*	5.23
複方低	0.58±	103±	133.40±	264.34±	35.71±
	0.18	21.4	22.86	56.38	9.04
複方中	0.61±	117±	162.01±	277.41±	37.04±
	0.21	17.5	18.01**	78.40	11.43
複方高	0.68±	107±	162.00±	262.50±	34.06±
	0.30	20.2	24.83**	91.83	8.21
複方低+含鈣物質	0.63±	119±	160.11±	279.62±	38.15±
	0.32	19.5	19.01**	55.42	10.43

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ，與模型組相比較

骨形態計量學指標表明：與對照組相比，模型組大鼠股骨骨小梁面積百分比和骨小梁平均寬度明顯降低；本發明複方醫藥組合物高、中、低及複方低+含鈣物質四個劑量組的骨小梁面積百分比和骨小梁平均寬度較模型組大鼠明顯提高；菟絲子單方及菟絲子單方+含鈣物質的骨小梁平均寬度較模型組大鼠明顯提高。見表七。

表七：本發明醫藥組合物對去卵巢骨質疏鬆大鼠股骨形態計量學指標的影響 (n=6,  $\bar{x} \pm SD$ )

組別	劑量	骨小梁拱橋結構	骨表面形態	骨小梁面積百分比(%)	骨小梁平均寬度(μm)
陰性對照 (正常組)	10 ml/kg	呈圓形/卵圓形或 梭形,間隙較小	較平整,較 光滑	0.9196±0.040 2***	133.00±24.7 1***
病理模型	10 ml/kg	呈狹長卵圓形或 狹長梭形,間隙 較大	不平整,不 光滑	0.7978±0.040 9	57.67±19.78
陽性對照 (尼爾雌醇)	1 mg/kg/ w	呈卵圓形或梭 形,間隙較小	較平整,較 光滑	0.9148±0.037 1**	146.89±22.2 7***
菟絲子單方	200 mg/kg/ d	呈長卵圓形或長 梭形,間隙較小	不平整,不 光滑	0.8301±0.044 5	116.83±5.49 ***
菟絲子單方 +含鈣物質	200 mg/kg/ d	呈長卵圓形或長 梭形,間隙較小	不平整,不 光滑	0.8505±0.047 8	115.58±6.68 **
複方低	100 mg/kg/ d	呈狹長卵圓形或 長梭形,間隙較 大	不平整,不 光滑	0.8829±0.048 7**	99.67±14.00 **
複方中	200 mg/kg/ d	呈卵圓形或梭 形,間隙較小	較平整,較 光滑	0.9244±0.031 7***	130.00±27.4 2***
複方高	400mg/ kg/d	呈卵圓形或梭 形,間隙較小	較平整,較 光滑	0.9493±0.019 6***	142.33±29.6 2***
複方 低 + 含鈣 物質	2 0 0 m g / k g / /	呈卵圓形 或梭形, 間隙較小	較平 整, 較光 滑	0.934 ±0.00 27**	135 .06 ±30 .63 **

	d				
--	---	--	--	--	--

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , 與模型組相比較

在實驗結果中證實結論本發明複方醫藥組合物、單方菟絲子，及個別加上含鈣物質具有降低骨轉化率的作用，能夠升高骨密度，改善骨小梁形態。同時，灰重係數明顯降低，骨鈣、骨磷也有一定減少。本發明複方醫藥組合物中、高、複方低+含鈣物質劑量可顯著提高灰重係數，骨鈣、骨磷含量也有一定增加。提示本發明複方醫藥組合物及加上含鈣物質可提高股骨中骨礦含量，增加骨的硬度，減少骨折機會，改善骨質疏鬆症狀。本實驗顯示，模型組大鼠極限強度等指標顯著降低，而本發明複方醫藥組合物及加上含鈣物質各劑量以及菟絲子單方及加上含鈣物質各組的極限強度均明顯提高，說明骨的抗彎、抗衝擊和抗疲勞能力較模型組均有改善。給藥 3 個月後，本發明複方醫藥組合物及加上含鈣物質各劑量以及菟絲子單方及加上含鈣物質均可明顯改善骨小梁結構，使之趨於正常的卵圓形和梭形，骨表面較平整、光滑，骨小梁面積百分比和骨小梁平均直徑明顯提高，說明本發明醫藥組合物及加上含鈣物質、菟絲子單方及加上含鈣物質能明顯改善去卵巢大鼠的骨結構。

關於本發明醫藥組合物的口服急性毒性試驗，選用 20 隻昆明種小鼠，雌雄各半。禁食 12 小時後灌服此醫藥組合物 0.8ml/20g（最大給藥容量）後，觀察 14 日內老鼠的活動行為，之後並解剖分析內臟情況。結果顯示，灌服後活動減少，而 2 個小時後即恢復正常活動；另外，解剖發現心、肝、脾、肺、腎、胃腸道等重要器官，肉眼未見異常變化。經實驗結果顯示，本發明醫藥組合物口服劑量為 20,000mg/kg 時尚未達到它的最大值。因此可以推論小鼠的最大耐受量大於 20,000mg/kg。

關於本發明醫藥組合物的腹腔注射最大耐受量試驗，選用 20 隻昆明種小鼠，雌雄各半。禁食 12 小時後腹腔注射此醫藥組合物 0.8ml/20g

(50mg/ml 之最大給藥濃度) 後，觀察 14 日內老鼠的活動行爲，之後並解剖分析內臟情況。結果顯示，腹腔注射後活動無異常；另外，解剖發現心、肝、脾、肺、腎、胃腸道等重要器官，肉眼未見異常變化。經實驗結果顯示，本發明醫藥組合物腹腔注射量為 2,000mg/kg 時尚未達到它的最大值。因此可以推論小鼠的最大耐受量大於 2,000mg/kg。

雖然本發明以具體實施例描述如上，但該描述只是應用本發明的一個範例，並不能用來做為限制條件。任何改造、省略或組合，都將包含於本發明之中，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

**【圖式簡單說明】**

無

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種用於預防及治療骨質疏鬆症的醫藥組合物，其中包含一蛇床子和一菟絲子混合物之萃取物，以及一或多種以上藥理學上可接受的佐劑及/或載體及/或賦型劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中該萃取物係由蛇床子和菟絲子混合物，經乙醇或其他極性溶劑萃取及過濾後，經濃縮成之萃取物。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中蛇床子的比例係為 20 至 80 重量%。
4. 如前述申請專利範圍第 3 項所述之醫藥組合物，其中蛇床子的比例較佳係為 30 至 70 重量%。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，其中菟絲子的比例係為 20 至 80 重量%。
6. 如前述申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中菟絲子的比例較佳係為 30 至 70 重量%。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之醫藥組合物，該醫藥組合物係具有膏、丹、丸、散、錠劑、膠囊、經皮吸收貼劑、長效型緩釋劑、鼻吸劑、噴劑、液劑、注射粉劑、注射液劑、即溶劑、顆粒劑或飲料形式。
8. 一種用於預防或治療骨質疏鬆症的醫藥組合物，包含蛇床子和菟絲子之一混合萃取物，以及一或多種藥理學上可接受的添加劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，其中該混合萃取物係由該蛇床子和該菟絲子之一混合物，經一萃取溶劑萃取及過濾後，經濃縮成之混合萃取物。
10. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，其中該蛇床子的比例係為 20 至 80 重量%。
11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中該蛇床子的比例係為 30 至 70 重量%。
12. 如申請專利範圍第 8 項所醫藥組合物，其中該菟絲子的比例係為 20 至 80 重量%。

13. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥組合物，其中該菟絲子的比例係為 30 至 70 重量%。

14. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，進一步包含一或多種之含鈣物質及/或維生素 D3。

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組合物，其中該含鈣物質係選自由磷酸二氫鈣 (calcium phosphate, monobasic)、磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic)、無水磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic (anhydrous))、磷酸鈣 (calcium phosphate, tribasic)、乳酸鈣、葡萄糖酸乳酸鈣 (calcium gluconolactate)、抗壞血酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣或本多酸鈣 (calcium pantothenate) 所組成之一群組。

16. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組合物，該醫藥組合物係具有膏、丹、丸、散、錠劑、膠囊、經皮吸收貼劑、長效型緩釋劑、鼻吸劑、噴劑、液劑、注射粉劑、注射液劑、即溶劑、顆粒劑或飲料形式。

17. 一種用於預防或治療骨質疏鬆症的醫藥組合物，包含菟絲子之萃取物，以及一或多種藥理學上可接受的添加劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，其中該萃取物係由該菟絲子，經一萃取溶劑萃取及過濾後，經濃縮成之萃取物。

19. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，進一步包含一或多種之含鈣物質及/或維生素 D3。

20. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組合物，其中該含鈣物質係選自由磷酸二氫鈣 (calcium phosphate, monobasic)、磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic)、無水磷酸氫鈣 (calcium phosphate, dibasic (anhydrous))、磷酸鈣 (calcium phosphate, tribasic)、乳酸鈣、葡萄糖酸乳酸鈣 (calcium gluconolactate)、抗壞血酸鈣、氧化鈣、碳酸鈣或本多酸鈣 (calcium pantothenate) 所組成之一群組。

21. 如申請專利範圍第 17 項所述之醫藥組合物，該醫藥組合物係具有膏、丹、丸、散、錠劑、膠囊、經皮吸收貼劑、長效型緩釋劑、鼻吸劑、

噴劑、液劑、注射粉劑、注射液劑、即溶劑、顆粒劑或飲料形式。

22. 一種用於骨質疏鬆症的醫藥組合物之製備方法，係包含：

(a) 將第一定量之蛇床子物質與第二定量之菟絲子物質混合；

(b) 加入 20% -80% 的乙醇加熱；

(c) 冷卻過濾；

(d) 乾燥、粉碎後取得一萃取物；

(e) 將該萃取物溶於一適量之溶劑中後，倒入預處理好的大孔樹脂柱內；與

(f) 依次於大孔樹脂柱內加入水與乙醇不同比例溶液進行沖提，以獲得用於骨質疏鬆症之醫藥組合物。

23. 一種用於骨質疏鬆症的醫藥組合物之製備方法，包含以下之步驟：

(a) 提供一物質，該物質含有菟絲子；

(b) 將該物質加入一足量之萃取溶劑中製成一萃取混合物後，再將該萃取混合物加熱；

(c) 冷卻過濾該萃取混合物；

(d) 乾燥、粉碎該萃取混合物後取得一萃取物；

(e) 將該萃取物溶於一適量之溶劑中後，倒入預處理好的一大孔樹脂柱內；與

(f) 於該大孔樹脂柱內加入水與乙醇不同比例之溶液以進行沖提，而獲得該用於骨質疏鬆症之醫藥組合物。

24. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中該物質進一步含有蛇床子。

25. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中該大孔樹脂柱為一種非極性管柱。

26. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中該萃取溶劑含有乙醇。

拾壹、圖式：  
無